

PTI. “Según pasan los años”

ITP. “As time goes by”

Donato H

Hospital del Niño de San Justo

hcdonato@gmail.com



CONFERENCIA
NACIONAL
Dr. Gregorio Bomchil

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 137-151
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: PTI,
historia,
tratamiento.

Keywords: ITP,
history,
treatment.

La trombocitopenia inmune (PTI) es una patología sumamente compleja, que puede presentarse con formas clínicas muy diversas y en la que están involucrados mecanismos fisiopatogénicos diversos y complejos. Ha representado a lo largo de la historia un desafío para numerosos investigadores, que han logrado desentrañar muchos de los enigmas que la rodeaban y, a partir de las pocas certezas y las muchas dudas que reconocemos en la actualidad, seguirá representando un desafío para el futuro. Dentro de tal contexto, en la presentación actual haremos una reseña de los principales hitos que han marcado la historia de la enfermedad, revisaremos el estado actual de nuestros conocimientos sobre la misma y plantaremos los desafíos para el futuro inmediato.

La historia⁽¹⁻³⁾

Las primeras observaciones sobre la aparición de petequias se remontan a la época greco-romana, con las descripciones de Hipócrates y Galeno sobre las “manchas o eminencias rojas” que se observaban en los pacientes con peste. Pero recién en el año 1025 se puede encontrar la descripción de un síndrome purpúrico compatible con PTI, hecha por Avicenna, un médico y filósofo persa, en su monumental obra de 14 tomos “El canon de la Medicina”. Posteriormente un médico y humanista portugués, Amatus Lusitanus, en 1556 describe claramente por primera vez una púrpura sin fiebre (*morbus pulicaris absque febre*) en un niño. Pero es recién en 1658 cuando las petequias son detalladamente descriptas por Laza-

rus Riverius, médico del rey de Francia. En 1735 Paul Werlhof realiza su clásica descripción sobre el cuadro clínico de inicio de una PTI en una adolescente, a quien administró tratamiento con diversos ácidos, especialmente nítrico. En 1809 un médico dermatólogo, Robert Willan, basado en los estudios previos de Riverius y de Werlhof, clasifica las púrpuras en 4 tipos: simple (que era compatible con PTI), hemorrágica, urticariana y contagiosa. La atribuye a “modo de vida sedentario, dieta inadecuada, aire impuro y ansiedad mental”, recomendando como tratamiento “ejercicio moderado al aire libre, dieta generosa, quina, ácidos, y... consumo libre de vino”. Mientras tanto, la observación microscópica de la sangre se venía desarrollando desde 1653, básicamente a partir de la creación de microscopios simples por parte de Anton van Leeuwenhoek, un comerciante que se dedicó a la observación biológica y que fue probablemente el primero que logró observar microorganismos. Pero es recién a partir del año 1826, cuando Joseph Lister da a conocer el microscopio acromático que permite observar células de hasta 3-4 μ de diámetro, que comienzan a sucederse descripciones sobre distintos aspectos microscópicos relacionados con las púrpuras. Es así que en 1865 Max Schulze realiza la primera descripción morfológica de las plaquetas, describiendo agregados irregulares formados por esférulas o gránulos incoloros (“masas granulares”); sin embargo, no los considera como células sino como leucocitos degenerados y desintegrados (“basura de la sangre”). Unos años después William Osler interpreta que no son material de degeneración leucocitaria, aunque confesando “que no sabemos nada sobre el origen o el destino de estos corpúsculos”. A partir de 1879, después de la descripción por Paul Ehrlich de las técnicas de tinción que permitían realizar recuentos diferenciales de las células de la sangre⁽⁴⁾, y su posterior generalización, empiezan a sucederse las observaciones relativas a las plaquetas. Es Giulio Bizzozero en 1882 quien primero las describe como un nuevo elemento de la sangre: “...una pequeña placa muy fina, incolora, de diámetro igual a la mitad o el tercio de los glóbulos rojos, en forma de disco o lente, oval o redonda...”⁽⁵⁾. Un año después Georges Hayem acuña definitivamente el término “plaqueta”, y posteriormente realiza el primer recuento plaquetario (RP) tal como lo conocemos en la actualidad. Sin embargo, a pesar del título de su

trabajo (“...et sur son importance dans la trombose et dans la coagulation”), Bizzozero no había focalizado sobre el rol hemostático o hemorrágico de las plaquetas, y no pareció haberlas reconocido como un factor en la púrpura. Es Jacques Denys, en 1887, en sus “Études sur la coagulation du sang”⁽⁶⁾, quien por primera vez asocia púrpura con plaquetas disminuidas. Posteriores hitos importantes en esta historia fueron el descubrimiento de los megacariocitos por parte de William Howell, en 1890⁽⁷⁾, y la posterior asociación de los mismos con las plaquetas, realizada por James Homer Wright en 1906. En 1916 Paul Kaznelson, cuando era aun estudiante de medicina, hace una analogía con las anemias hemolíticas y postula que la trombocitopenia en la PTI es el resultado de un aumento de la destrucción plaquetaria. Convince así a su profesor, Doktor Schloffer, de realizar esplenectomía a una mujer de 36 años con PTI y RP de $2 \times 10^9/L$; a las 4 semanas las plaquetas habían llegado a $500 \times 10^9/L$ y la paciente alcanzó remisión definitiva⁽⁸⁾. Con estos resultados, parecía haber quedado cerrado el largo debate previo sobre producción disminuida o destrucción aumentada como mecanismo causal de la trombocitopenia. Reforzando esta hipótesis, en 1938 Charles Troland y Ferdinand Lee presentan la primera evidencia de un factor plasmático transmisible, al demostrar que una sustancia extraída del bazo de pacientes con PTI provocaba trombocitopenia transitoria en conejos⁽⁹⁾. Sin embargo, en 1946 William Dameshek plantea que el mecanismo principal es una reducción severa de la síntesis de plaquetas, postulando que el bazo ejerce un inusual efecto inhibitorio sobre la producción de plaquetas por los megacariocitos en la médula⁽¹⁰⁾. Pero indudablemente el hito más importante en la historia de la PTI fue la experiencia realizada por William J. Harrington en 1951⁽¹¹⁾. Basado en la observación de que una madre con PTI había dado a luz un niño con trombocitopenia, programó una exsanguinotransfusión de 500 mL entre una paciente con PTI y él mismo. Inmediatamente después de recibir el plasma de la paciente, su RP comenzó a disminuir rápidamente, alcanzando en pocas horas valores inferiores a $10 \times 10^9/L$, que se mantuvieron algunos días para después ir elevándose hasta alcanzar a los 7 días valores normales. Luego repitió la experiencia en un grupo de voluntarios con idéntico resultado. Se confirmó así la existencia de un “factor plasmático” en los pacientes con PTI que producía

destrucción plaquetaria al ser infundido a individuos sanos. En ese mismo año Robert S. Evans demuestra que el "factor plasmático" es un anticuerpo⁽¹²⁾ y, basado en estos hallazgos, Maxwell Wintrobe realiza por primera vez tratamiento con corticoides en un paciente con PTI⁽¹³⁾. También en 1951, William Dameshek realiza la distinción entre PTI aguda y crónica⁽¹⁴⁾, completando así los criterios diagnósticos modernos para PTI que ya había previamente establecido Bruce Wiseman en 1940⁽¹⁵⁾. En 1953 Anthony Pisciotta, basado en sus estudios por microscopía de contraste de fases, lanza la hipótesis de que una aglutinina presente en el plasma es capaz de atacar también a los megacariocitos⁽¹⁶⁾. Durante muchos años no se producen nuevos avances significativos en la investigación de la enfermedad, hasta que en 1975 Richard Dixon, realizando cuantificación de la Inmunoglobulina G Asociada a membrana Plaquetaria (PAIgG) demuestra que la misma está aumentada en más del 90% de los pacientes con PTI crónica⁽¹⁷⁾. Durante los años posteriores numerosos investigadores trataron de identificar la naturaleza de estos anticuerpos antiplaquetarios, hasta que en 1987 Robert McMillan, mediante una técnica reproducible para la práctica clínica, demuestra la presencia de anticuerpos anti-GPIIb y/o anti-GPIIIa en 34 de 59 pacientes con PTI crónica⁽¹⁸⁾. Desde el punto de vista terapéutico, sin duda, el hito más importante lo representó el uso de la inmunoglobulina G intravenosa (IGIV), descrito por Paul Imbach en 1981⁽¹⁹⁾. A partir de la observación de que en un niño con hipogammaglobulinemia y PTI severa el RP se normalizaba después de la infusión de IGIV, confirma este hallazgo con un estudio piloto, seguido posteriormente de otro aleatorizado y un estudio para buscar dosis. Complementando esta herramienta terapéutica, dos años después Abdulgabar Salama demuestra que la administración de globulina anti-Rh(D) tiene un efecto similar al de la IGIV sobre el recuento de plaquetas⁽²⁰⁾. Ya en años más recientes, dentro de las investigaciones sobre los mecanismos causantes de la PTI, se destacaron los hallazgos del equipo de John Semple demostrando, en varios trabajos realizados entre 1991 y 1996, alteraciones en las células T regulatorias^(21,22). Otro hito de gran trascendencia fueron las comunicaciones realizadas en 1996, casi simultáneamente, por dos grupos independientes -Robert Emmons y col y Satoru Kosugi y col- demostrando niveles inadecuadamente bajos

de trombopoyetina (TPO) en pacientes con PTI^(23,24). En 1997, frente a la ausencia de experiencias clínicas y de estudios prospectivos que incluyeran cantidades significativas de pacientes, varios investigadores referentes mundiales sobre PTI pediátrica (Paul Imbach, Victor Blanchette, George Buchanan, Paula Bolton-Maggs y otros) deciden formar el Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) que, pocos años después, redefine su nombre a Intercontinental Cooperative Study Group, al incorporar a referentes de la enfermedad en adultos. Con pacientes e investigadores pertenecientes a distintos países de los cinco continentes, el grupo se transforma en un referente ineludible sobre la enfermedad, a través de sus actividades que incluyen registros prospectivos, publicaciones, elaboración de consensos, reuniones anuales, y encuentros de expertos cada 3 años en los que se discuten puntualmente distintos aspectos de la enfermedad entre los máximos referentes mundiales. Otra observación trascendente relativa a la terapéutica de la enfermedad se da en los años 2000/2001, con las publicaciones de los grupos de Mansoor Saleh y de Roberto Stasi, comunicando grados variables de respuesta al rituximab en pacientes adultos con PTI crónica^(25,26), incorporando así este tratamiento como una opción terapéutica más para la PTI. En 2003 Bob Olsson y col demuestran, en pacientes con PTI activa, lisis plaquetaria mediada por linfocitos T citotóxicos, sugiriendo así un mecanismo alternativo de destrucción plaquetaria⁽²⁷⁾. Uno de los mayores aportes al tratamiento actual de la enfermedad se realiza entre los años 2008 y 2011, con las investigaciones realizadas por James Bussel y otros en distintas experiencias clínicas, que confirmaron la efectividad y seguridad de los agonistas del receptor de TPO (romiplostin y eltrombopag) para su uso clínico⁽²⁸⁻³¹⁾. La publicación en 2009 del Consenso Internacional sobre Terminología, Definiciones y Criterios Evolutivos, coordinado por el Dr. Francesco Rodeghiero, definiendo claramente los conceptos de PTI primaria y secundaria y redefiniendo los criterios evolutivos⁽³²⁾, se constituye a partir de ese momento en una referencia ineludible para evaluar la enfermedad. Y, probablemente, el último hito en esta breve historia de la PTI lo hayan constituido las publicaciones de Sarpatwari y col jerarquizando dos aspectos que no habían merecido demasiada atención por parte de los investigadores: la fatiga asociada a la trombocitopenia y la condición protrombótica de la PTI^(33,34).

EL PRESENTE

Revisaremos a continuación el estado actual del conocimiento sobre distintos aspectos de la PTI, prestando especial atención a su comportamiento en edad pediátrica.

Fisiopatogenia

Los enormes avances que se han realizado en los últimos años en la investigación de los mecanismos inmunológicos involucrados han llevado a una comprensión mucho mejor de la enfermedad. Hoy es válido considerar a la PTI como un síndrome, en el cual hay distintos mecanismos causales en los distintos individuos, que determinan la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y las diferentes respuestas a los tratamientos disponibles, y que ocurre dentro de contextos genéticos determinados. Las alteraciones del sistema inmunológico descriptas son múltiples⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Básicamente, un evento desencadenante primario (por mimetismo antigénico u otros mecanismos) origina una respuesta autoinmune que involucra tanto mecanismos de inmunidad humoral como celular, y que es perpetuada por deficiencia en los mecanismos regulatorios de células T, células B y células dendríticas. Los mecanismos de destrucción plaquetaria son mediados básicamente por anticuerpos antiglicoproteínas plaquetarias (principal-

mente IIb/IIIa) pero también por citotoxicidad por células T CD8⁺. Estos mecanismos actúan también sobre los megacariocitos en médula ósea, inhibiendo así la síntesis de plaquetas. Los niveles inadecuados de TPO observados en muchos pacientes con PTI crónica, para los cuales todavía no hay una explicación certera, contribuyen a esta menor síntesis plaquetaria^(23,24,41). Hay evidencia también para postular que algunos isotipos de anticuerpos no causan destrucción sino que inhiben la activación plaquetaria⁽⁴²⁾. La explicación detallada de los mecanismos fisiopatogénicos de la PTI excede largamente los propósitos de este artículo, por lo que se remite al lector a tres excelentes revisiones publicadas recientemente⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Definiciones y criterios diagnósticos

A partir de las definiciones del Consenso de Expertos⁽³²⁾, la enfermedad cambió su nombre de púrpura trombocitopénica idiopática (o autoinmune) a trombocitopenia inmune, pero manteniendo el acrónimo PTI. Se diferencia claramente PTI primaria (“no asociada a patología reconocible”) de PTI secundaria (“asociada a patología reconocible”). La Sociedad Argentina de Hematología y la Sociedad Argentina de Pediatría reconocen como criterios diagnósticos para PTI pediátrica los enunciados en la **Tabla 1**^(43,44).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para PTI primaria pediátrica

<p>Deberán estar presentes los cuatro requisitos siguientes:</p> <p>A) Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de $100 \times 10^9/L$).</p> <p>B) Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (p.ej., mononucleosis infecciosa, hepatitis).</p> <p>C) Ausencia de patología sistémica de base (p.ej., lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).</p> <p>D) Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea (*).</p>
--

(*). Este criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por IGIV en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea.

Aspectos epidemiológicos

En primer lugar, es de fundamental importancia tener en cuenta que pueden existir diferencias notables en el comportamiento y el manejo de la enfermedad en distintas poblaciones debido a diferencias étnicas, culturales, religiosas, de acceso a la salud y otras^(45,46). La PTI pediátrica se da a todas las edades, con un pico máximo de prevalencia comunicado en la literatura entre los 5 y 6 años⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Sin embargo, debe destacarse que en nuestro país, según los resul-

tados del grupo argentino, la máxima incidencia parece darse en los dos primeros años de vida (**Figura 1**)⁽⁵⁰⁾. También en Japón, en una encuesta nacional realizada sobre 986 niños, se observaron resultados similares⁽⁵¹⁾. Respecto a la incidencia por sexo, tanto en el Registry I del ICIS como en el grupo japonés y en el estudio del grupo argentino, se observó un predominio en varones en los primeros 2 años de vida⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

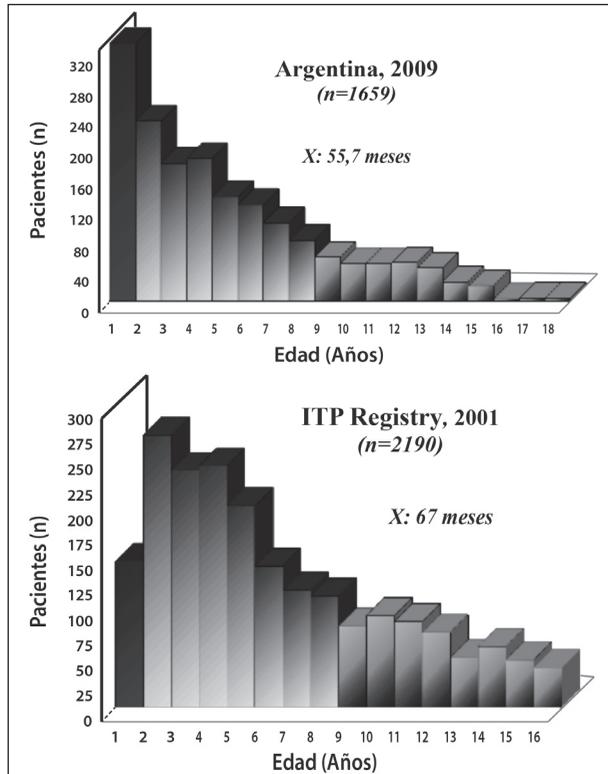


Figura 1. Distribución por edades. Comparación entre los datos de un grupo argentino y los del Registry I del ICIS.

Evolución

Desde hace pocos años se ha adoptado mundialmente la nueva terminología para clasificar los estadios evolutivos de la enfermedad: PTI de reciente diagnóstico (menos de 3 meses de evolución), PTI persistente (entre 3 y 12 meses de evolución) y PTI crónica (más de 12 meses de evolución). Aproximadamente el 70% de los pacientes pediátricos alcanzan remisión en un plazo menor a 12 meses^(50,53,54). El único factor clínico predictivo reconocido de remisión espontánea es la edad: a menor edad, mayor probabilidad de remisión^(50,52-56). Los datos del Registry I del ICIS, cuando aún se utilizaba el criterio de cronicidad a los 6 meses, mostraron que los menores de 1 año tenían una incidencia de PTI crónica significativamente menor que los de 10 ó más años⁽⁵²⁾. Resultados similares fueron comunicados por el grupo argentino, observándose que el índice de remisión más alto se dio en menores de 1 año y el más bajo en mayores de 9 años (**Tabla 2**)⁽⁵⁰⁾. Algunos autores también citan al comienzo abrupto de síntomas (menos de 2 semanas) como otro factor favorable⁽⁵⁵⁾. Se han comunicado además distintos índices como indicadores pronósticos, pero su eficacia no está aceptada por la mayoría de los auto-

res^(50,57). También se ha estudiado la utilidad de algunos marcadores bioquímicos, pero sin que exista consenso sobre ellos hasta la fecha⁽⁵⁵⁾.

Tabla 2. Porcentajes de remisión según grupo etario

Grupo	Edad	Índice de remisión
A	2 – 12 meses	89,8% (247/275)
B	1 – 8 años	71,3% (656/920)
C	9 – 18 años	49,0% (103/210)

*p < 0,001 (A vs B; A vs C)

Tratamiento

PTI de reciente diagnóstico

Existen cuatro opciones terapéuticas:

Conducta expectante: basados en la muy baja probabilidad de complicaciones fatales y en la falta de evidencia de que el tratamiento al diagnóstico las evite, algunos autores postulan la conducta expectante. Si bien no tratar es una decisión del médico, basada en la evaluación personalizada de múltiples factores que permiten establecer el riesgo que presenta el paciente, las dudas que plantea esta conducta son varias:

- ¿Conocemos realmente factores predictores de riesgo distintos al RP?
- ¿Es correcto no tratar basado exclusivamente en el costo?
- ¿Es correcto no tratar basado en el muy bajo riesgo de hemorragia mortal?
- ¿Existiendo tratamientos disponibles, cuáles son las implicancias legales de no tratar?

Corticoides: se puede utilizar prednisona o dexametasona, ya sea por vía oral o parenteral. La prednisona es la que más habitualmente se usa, siguiendo los esquemas terapéuticos que se muestran en la **tabla 3**. El más utilizado actualmente en PTI pediátrica es el de 4 mg/kg/día durante 4 días consecutivos⁽⁵⁸⁾. Con el mismo se evita la enorme mayoría de los efectos adversos de la corticoterapia y se obtienen recuentos plaquetarios seguros a las 48 hs en la mayoría de los pacientes; sin embargo, estos valores habitualmente no se mantienen por más de 7 a 14 días, volviendo luego a sus niveles previos.

IGIV: según los dos esquemas terapéuticos utilizables actualmente, se puede administrar en dosis

de 1 g/kg/día por 2 días consecutivos o de 0,8 g/kg como dosis única⁽⁵⁹⁾. El porcentaje de respuestas es de 90-95%, similar para ambos esquemas. Qin y col realizaron un metaanálisis comparando distintos parámetros de respuesta entre ambos esquemas, sin encontrar diferencias en lo relativo a tiempo para cese de hemorragias, tiempo para ascenso de RP, tiempo para alcanzar el pico de RP o RP máximo alcanzado⁽⁶⁰⁾. Previsiblemente, encontraron que la aparición de efectos adversos era mayor en el esquema de 2 días consecutivos. En otro metaanálisis que incluyó 10 estudios, Beck y col hicieron el análisis comparativo entre tratamiento con corticoides y con IGIV, concluyendo que los niños tratados con

corticoides tienen un 26% menos de probabilidad de alcanzar un RP >20 x 10⁹/L a las 48 hs que los tratados con IGIV⁽⁶¹⁾.

Globulina anti-Rh(D): la vía de administración clásica es la intravenosa, a una única dosis de 50-75 µg/kg⁽⁵⁹⁾. El porcentaje de respuestas es algo superior al 80%. Como principal efecto secundario produce una anemia leve (descenso de hemoglobina de 0,5-2 g/dL) en aproximadamente 50% de los casos, aunque se han comunicado casos aislados de hemólisis masiva y muerte. Es de destacar que en los últimos años algunos autores han comunicado que se obtiene respuesta similar con la administración subcutánea o intramuscular a dosis de 50 µg/kg^(62,63).

Tabla 3. Esquemas terapéuticos utilizados habitualmente.

Droga	Vía	Esquema terapéutico	Respuesta	Observaciones
Metilprednisona	Oral	1-2 mg/kg/día x 3-4 semanas	50-60% de los casos	Es el esquema clásico
		4 mg/kg/día x 4 días	>80% de los casos	Prevenir la intolerancia digestiva
Metilprednisolona	IV	30/mg/kg/día x 3 días	50-60% de los casos	Requiere internación

PTI persistente y crónica

La decisión del tipo de tratamiento para estos casos debe surgir del consenso entre paciente, padres y médico tratante, evaluando los distintos beneficios y riesgos de los tratamientos disponibles, como se observa en la **figura 2**.

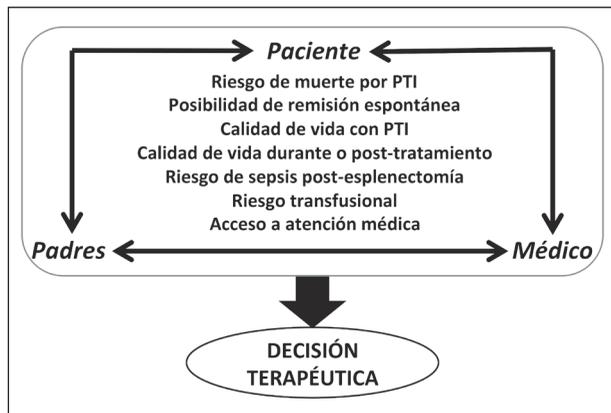


Figura 2. Factores a evaluar para decidir el tipo de tratamiento.

Los tres factores que más habitualmente se toman en cuenta son la posibilidad latente de remisión espontánea, el riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) y la mala calidad de vida. En PTI pediátrica la posibilidad de remisión espontánea está siempre presente,

aun después de los 12 meses de evolución aceptados como límite para definirla como “crónica”. Varios grupos han comunicado que entre 20 y 30% de los pacientes con enfermedad crónica alcanzan remisión sin tratamiento hasta varios años después del diagnóstico. Algunos autores comunican incluso cifras aun más elevadas^(53,56,64). En el grupo argentino observamos hace unos años que 59 de 271 pacientes con PTI crónica (21,8%) remitieron espontáneamente entre los 12 meses y los 11 años de evolución (**Figura 3**)⁽⁵⁰⁾. La incidencia de HIC en pacientes pediátricos varía entre 0,1 y 0,5% en distintas comunicaciones de grupos grandes de pacientes^(47,50,65). Pero sólo el 30 - 47% de ellas ocurre en el primer mes de evolución, o sea que la mayoría de las HIC se dan en el curso de una PTI persistente o crónica⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. La calidad de vida no es un dato menor: una encuesta sobre adultos realizada en Estados Unidos mostró que el impacto de la PTI crónica sobre la misma es mayor que para hipertensión arterial o artritis y similar al de la diabetes, o sea que, desde la perspectiva del paciente, la PTI no es una enfermedad crónica “leve”⁽⁶⁹⁾. Sólo recientemente se ha prestado atención a la fatiga asociada a la trombocitopenia,

que se observa en un cantidad importante de pacientes, y que representa un factor que empeora aun más la calidad de vida del paciente^(33,69-71).

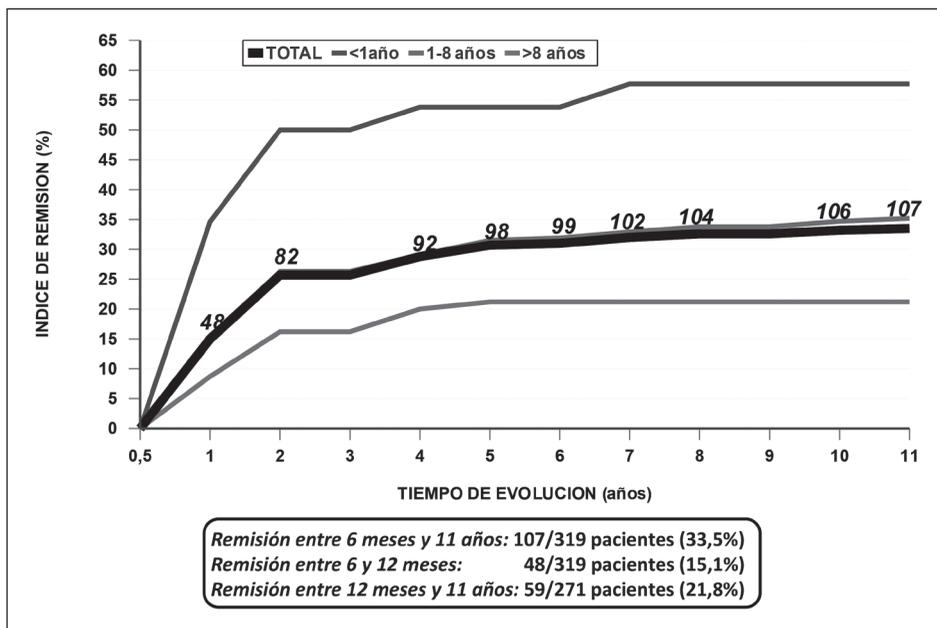


Figura 3. Incidencia de remisión espontánea en pacientes con PTI persistente y crónica.

Las opciones terapéuticas disponibles para PTI persistente/crónica son las siguientes:

Conducta expectante: dada la probabilidad relativa-

mente alta de remisión espontánea, es válido postular esta estrategia terapéutica. En la **tabla 4** se muestran las ventajas y desventajas de la conducta expectante⁽⁷²⁾.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la conducta expectante

A FAVOR	EN CONTRA
Remisión espontánea en aproximadamente 10% de niños por año	Restricciones en calidad de vida
La mayoría no presenta sangrado severo	Riesgo latente de hemorragia fatal
Sin costo	Efectos adversos de medicamentos sintomáticos

Tratamiento sintomático: implica la utilización de corticoides, IGIV o globulina anti-Rh(D) cuando la situación del paciente requiera tratamiento activo para elevar su RP, sea por manifestaciones hemorrágicas o por trombocitopenia muy severa, de acuerdo a los esquemas previamente enumerados para tratamiento de la PTI de reciente diagnóstico. Pero, además, en la actualidad se está evidenciando un marcado interés por la acción inmunorreguladora de la IGIV^(36,73,74). En un metaanálisis, comparando los dos esquemas terapéuticos utilizables, se demostró que el riesgo de desarrollar PTI crónica fue significativamente menor en los niños que recibieron 2 g/kg que en los que recibieron 0,8 g/kg⁽⁶⁰⁾. En un metaanálisis que comparó IGIV vs corticoides, los autores encontraron una menor incidencia de PTI crónica en tratados con IGIV que con corticoides (18% vs 25%; p= 0,04)⁽⁶¹⁾. En otro estudio, diseñado

para encontrar factores predictivos de evolución, se analizaron los resultados con distintos tipos de tratamiento: prednisona a dosis estándar y a dosis altas, IGIV, globulina anti-D, metilprednisona a dosis estándar + IGIV, y conducta expectante⁽⁷⁵⁾. El análisis reveló que los pacientes que habían recibido IGIV tenían una incidencia significativamente menor de PTI crónica. Toda esta evidencia apunta a que la IGIV tendría un efecto inmunomodulador que influiría sobre la evolución de la enfermedad. La IGIV contribuye a la formación de complejos inmunes, activación y maduración de células dendríticas y macrófagos y activación de receptores Fc⁽³⁶⁾. Su principal efecto en PTI sería aumentar la actividad de las células T reguladoras, aunque también hay fuerte evidencia sobre su acción sobre las células dendríticas, modulando la formación de complejos inmunes solubles que inducen actividad regulatoria

de la respuesta inmune alterada, y sobre la disfunción de la regulación B. Para mayores detalles sobre los efectos inmunomoduladores del tratamiento con IGIV se remite al lector a las excelentes revisiones de Paul Imbach y col y de M. Kuwana^(36,74).

Esplenectomía: la remoción quirúrgica del bazo produce mejoría del RP fundamentalmente por eliminar el principal órgano de destrucción plaquetaria. En el único estudio prospectivo sobre esplenectomía en PTI el porcentaje de remisión fue de 80%⁽⁷⁶⁾, mientras que en el estudio argentino fue de 70%⁽⁵⁰⁾. El mejor factor predictivo de éxito con la esplenectomía es la respuesta favorable al tratamiento previo

con corticoides y/o IGIV^(77,78). La mayor complicación del procedimiento es la mortalidad por sepsis fulminante debida a microorganismos encapsulados (meningococo, neumococo, H. influenzae), que en los últimos años se ha reducido significativamente (0-0,4% de los casos) debido a la prevención con vacunas y antibioticoterapia profiláctica^(76,79-84). También existe fuerte evidencia en la actualidad de una mayor ocurrencia de complicaciones trombóticas a mediano y largo plazo, especialmente trombosis coronaria e hipertensión pulmonar⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾. En la **tabla 5** se muestran las principales ventajas y desventajas de la esplenectomía⁽⁷²⁾.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de la esplenectomía.

A FAVOR	EN CONTRA
“Cura” a aproximadamente 75% de los pacientes	“Sólo cura” a aproximadamente 75% de los pacientes
Pocos efectos adversos	Riesgo de tener que realizar esplenectomía accesoria
Bajo riesgo de complicaciones postquirúrgicas tardías	Riesgo de hemorragia intraoperatoria
Baja incidencia de sepsis postesplenectomía	Ausencia de un esquema óptimo determinado para profilaxis de la sepsis

Drogas inmunosupresoras: la más utilizada en la actualidad es el rituximab, que actúa fundamentalmente disminuyendo la producción de anticuerpos. Los resultados de distintas experiencias en grupos pediátricos permiten afirmar que aproximadamente 40% de los pacientes alcanzan una remisión duradera⁽⁹⁰⁻⁹⁵⁾. Sin embargo, a largo plazo (5 años) el porcentaje de pacientes en remisión continua se reduce a 26% en niños y 21% en adultos⁽⁹⁶⁾. Una de las mayores ventajas del rituximab es que permite re-tratamientos con los que se obtienen respuestas similares a la inicial. De acuerdo al estudio del North American Chronic ITP Registry, el único factor predictivo de respuesta al rituximab parece ser la respuesta favorable al tratamiento previo con corticoides, pero esta observación debe aún ser confirmada⁽⁹⁷⁾. En la **tabla 6** se muestran las principales ventajas y desventajas del tratamiento con rituximab⁽⁷²⁾.

Agentes trombopoyéticos: se utilizan los agonistas del receptor de TPO, estando actualmente disponibles eltrombopag y romiplostin. El eltrombopag se administra en una dosis diaria por vía oral y ya está licenciado en nuestro país para uso pediátrico. Los resultados del mayor estudio aleatorizado realizado en pacientes pediátricos mostraron que el 80%

de ellos alcanzó RP mayor de $50 \times 10^9/L$ en algún momento del tratamiento; el 40% de los niños mantuvieron esos niveles durante todo el periodo de estudio⁽⁹⁸⁾. No se observaron efectos adversos secundarios severos con el tratamiento. El romiplostin se administra en una dosis semanal por vía subcutánea, y no está todavía licenciado para uso pediátrico. Los resultados en trabajos realizados en pacientes pediátricos mostraron que más del 80% de ellos alcanzaron y mantuvieron RP por encima de $50 \times 10^9/L$; no se observaron efectos adversos severos durante su administración, incluso durante varios meses⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Cuando uno de estos tratamientos no se muestra efectivo, es conveniente rotar a la otra droga. Una experiencia en 46 pacientes adultos mostró un 50-80% de respuestas favorables al cambio del tratamiento⁽¹⁰²⁾. Ambas drogas se han mostrado efectivas también en pacientes esplenectomizados. Un metaanálisis reciente sobre 13 estudios clínicos comprendiendo 1111 pacientes adultos con PTI crónica concluyó que el romiplostin es igualmente efectivo en pacientes esplenectomizados que en no esplenectomizados, sin efectos adversos importantes y sin aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos postesplenectomía⁽¹⁰³⁾.

Tabla 6. Ventajas y desventajas del tratamiento con rituximab.

A FAVOR	EN CONTRA
Remisión prolongada en aproximadamente 30% de pacientes	Remisión duradera sólo en aproximadamente 25% de pacientes
Tolerable, sin efectos adversos mayores secundarios a la infusión	Enfermedad del suero como mayor complicación severa
Tratamiento corto (sólo 4 semanas)	Toxicidad a largo término no bien definida
Efectivo pre y postesplenectomía	Riesgo de inmunosupresión prolongada
Posibilidad de retratamiento efectivo	No hay factor predictivo de respuesta reconocido
No bloquea los efectos de otros tratamientos	No hay estudios aleatorizados
	Costo elevado
	No licenciado para uso en PTI

El futuro

Los desafíos que plantea el futuro inmediato estarán dirigidos básicamente a dos aspectos de la enfermedad: los mecanismos fisiopatogénicos y los tratamientos.

Fisiopatogenia

Desde el punto de vista de la fisiopatogenia, una de las principales incógnitas a develar es el verdadero rol de la desregulación T y B, ya que aún no se ha comprobado que la normalización de estas poblaciones celulares efectivamente cause remisión de la enfermedad. También se deberá seguir clarificando el papel de las células dendríticas, la incidencia real de la citotoxicidad sobre la destrucción plaquetaria, y los mecanismos que llevan a la disminución de los niveles de TPO. Los factores genéticos y ambientales que influyen en la evolución de la enfermedad tampoco están claramente definidos. Los polimorfismos parecen jugar un rol importante en las diferencias observadas en distintos grupos étnicos o regionales, por lo que la exhaustiva investigación de los mismos probablemente brinde las respuestas que aún no tenemos. También se deberá profundizar la investigación dirigida a descubrir las causas de la fatiga asociada a los bajos recuentos plaquetarios. Otra línea de investigación será la dilucidación de los mecanismos que hacen de la PTI una condición protrombótica.

Tratamiento

Las nuevas estrategias a investigar deberían apuntar a cuatro blancos terapéuticos:

- disminuir la destrucción plaquetaria,
- aumentar la capacidad compensadora de los megacariocitos,
- disminuir la producción de anticuerpos,
- corregir la disfunción de la regulación T.

Hay muy pocas experiencias publicadas sobre tratamientos combinados dirigidos a distintos objetivos, y la mayoría son en adultos. Bussel y col hicieron un análisis de factores pronósticos sobre una población de 67 pacientes (26 niños y 41 adultos) que recibieron tratamiento con rituximab más dexametasona⁽¹⁰⁴⁾. En 44% de ellos se estimó una respuesta a largo plazo mayor a 5 años, pero la frecuencia de efectos adversos severos fue elevada: enfermedad del suero en 4,5% e hipogammaglobulinemia en 21%. Zhou y col aleatorizaron 115 pacientes mayores de 12 años con PTI crónica para recibir rituximab o rituximab + TPO recombinante: el tratamiento combinado aumentó significativamente el porcentaje de respuestas completas y acortó el tiempo de remisión, pero no tuvo efectos beneficiosos en el largo plazo⁽¹⁰⁵⁾.

Las publicaciones con tratamientos dirigidos a corregir la disfunción de la regulación T y de otros mecanismos inmunorregulatorios involucrados son escasas. Ling y col comunicaron un aumento en el número de células dendríticas después de 4 días de tratamiento con dexametasona a alta dosis⁽¹⁰⁶⁾. Stasi y col observaron un efecto modulador del rituximab sobre las células T regulatorias⁽¹⁰⁷⁾. Otro estudio demostró que el tratamiento combinado con rituxi-

mab a bajas dosis y corticoides produjo aumento de los niveles de células T regulatorias⁽¹⁰⁸⁾. Es sabido que el tratamiento con IGIV produce múltiples cambios inmunológicos, pero aún no se ha establecido si los mismos redundan en algún beneficio clínico. Hasta ahora, sólo hay observaciones clínicas que sugieren un efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad, como ya se ha detallado previamente. No existe a la fecha ningún esquema terapéutico con IGIV específicamente diseñado para alcanzar un efecto inmunomodulatorio clínicamente evidente. Últimamente también está surgiendo alguna evidencia que sugiere que los agonistas del receptor de TPO podrían inducir cambios inmunomodulatorios^(109,110). Finalmente, la mejor comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad podría teóricamente llegar a hacer posible la utilización de nuevas estrategias terapéuticas que ya se están probando experimentalmente, como infusiones de células T regulatorias o de células dendríticas, o administración de interleuquinas para corregir la disregulación T^(3,40). También deberán diseñarse estudios dirigidos a establecer si la fatiga efectivamente responde a los tratamientos habituales de la trombocitopenia, ya que los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora han arrojado resultados contradictorios^(33,69,70,111-113). Otro aspecto que amerita controversias y que deberá ser clarificado es el impacto de las vacunas (especialmente la MMR), tanto sobre el desencadenamiento de la enfermedad como sobre su evolución en pacientes con PTI persistente/crónica⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾, para poder entonces consensuar definitivamente una recomendación sobre su uso en niños con PTI ya diagnosticada. Las futuras investigaciones también deberán dirigirse a establecer claramente cuáles son los factores pronósticos útiles, definir la utilidad de distintas formas de evaluar las manifestaciones hemorrágicas y desarrollar nuevas estrategias para mejorar la calidad de vida⁽⁴⁶⁾.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transf Sci*. 1998; 19: 231-236.

2. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002; 119: 894-900.
3. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153: 437-450.
4. Ehrlich P. Methodologische beitrage zur physiologie und pathologie der verschiedenen formen der leukocyten. *Zeitschrift fur Klinische Medizin*. 1879; 1: 553-560.
5. Bizzozero G. Ueber einen neuen forrnbestandteil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und blutgerinnung. *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin*. 1882; 90: 261-332.
6. Denys H. Etudes sur la coagulation du sang dans un cas de purpura avec diminution considerable des plaquettes. *La Cellule*. 1887; 3: 445-462.
7. Howell WH. Observations upon the occurrence, structure, and function of the giant cells of the marrow. *Journal of Morphology*. 1890; 4: 117-130.
8. Kaznelson P. Verschwinden der hamorrhagischen diathese bei einem falle von "essentieller thrombopenie"(Frank) nach milzextirpation: splenogene thrombolytische purpura. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1916; 29: 1451-1454.
9. Troland CE, Lee FC. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *JAMA*. 1938; 111: 221-226.
10. Dameshek W, Miller EB. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood*. 1946; 1: 27-51.
11. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1951; 38: 1-10.
12. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med*. 1951; 87: 48-65.
13. Wintrobe MM, Cartwright GE, Palmer JG, Kuhns WJ, Samuels LT. Effect of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man. *AMA Arch Intern Med*. 1951; 88: 310-336.

14. Hirsch EO, Dameshek W. "Idiopathic" thrombocytopenia: review of eighty-nine cases with particular reference to the differentiation and treatment of acute (self-limited) and chronic types. *AMA Arch Intern Med.* 1951; 88: 701-728.
15. Wiseman BK, Doan CA, Wilson SJ. The present status of thrombocytopenic purpura with special reference to diagnosis and treatment. *JAMA.* 1940; 115: 8-10.
16. Pisciotto AV, Stefanini M, Dameshek W. Studies on platelets. X. Morphologic characteristics of megakaryocytes by phase contrast microscopy in normals and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1953; 8: 703-723.
17. Dixon R, Rosse W, Ebbert L. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura – Correlation of serum and platelet-bound antibody with clinical response. *N Engl J Med.* 1975; 292: 230-236.
18. McMillan R, Tani P, Millard P, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood.* 1987; 70: 1040-1045.
19. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V y col. High-dose intravenous gammagobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1: 1228-1231.
20. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Klefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia: competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? *Lancet.* 1983; 2: 193-195.
21. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1991; 37: 258-262.
22. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D y col. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood.* 1996; 87: 4245-4254.
23. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL y col. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood.* 1996; 87: 4068-4071.
24. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y y col. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1996; 93: 704-706.
25. Saleh MN, Guthell J, Moore M y col. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 2000; 27(6 suppl 12): 99-103.
26. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 98: 952-957.
27. Olsson B, Andersson P, Jernas M y col. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003; 9: 1123-1124.
28. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM y col. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 395-403.
29. Bussel JB, Provan D, Shamsi T y col. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 641-648.
30. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009; 113: 2161-2171.
31. Cheng G, Saleh MN, Marcher C y col. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 377: 393-402.
32. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T y col. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113: 2386-2393.
33. Sarpatwari A, Watson S, Erqou S y col. Heath-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol.* 2010; 151: 189-191.
34. Sarpatwari A, Bennet D, Logie JW y col. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010; 95: 1167-1175.

35. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113: 6511-6521.
36. Imbach P, Lazarus AH, Kühne T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders. *Vox Sang*. 2010; 98: 385-394.
37. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 454-462.
38. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43: e49-e59.
39. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2017; 22: 41-53.
40. Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 620-632.
41. Kappers-Klunne MC, de Haan M, Struijk PC, van Vliet HHD. Serum thrombopoietin levels in relation to disease status in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001; 115: 1004-1006.
42. Hoernberg M, Stahl D, Schlenke P y col. The isotype of autoantibodies influences the phagocytosis of antibody-coated platelets in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Scand J Immunol*. 2011; 74: 489-495.
43. Rapetti MC, Donato H, Fassi D y col. Trombocitopenia Inmune. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología 2015*, p 267-290. Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires.
44. Comité Nacional de Hematología. *Púrpura trombocitopénica inmunitaria. Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Arch Argent Pediatr*. 2010; 108: 173-178.
45. Kühne T, Berchtold W, Van Be T, Van Binh T, Imbach P. Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res*. 2000; 48: 374-379.
46. Imbach P, Zimmerman S. Local and cultural aspects of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. A summary of statements from the 12 countries worldwide. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: S68-S73.
47. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan G, for the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358: 22-29.
48. Belletrutti M, Ali K, Barnard D y col. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children. A survey of the Canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 95-100.
49. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA y col. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults, a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: 2-8.
50. Donato H, Picón A, Martínez M y col. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 491-496.
51. Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E y col. A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31: 27-32.
52. Kühne T, Buchanan G, Zimmerman S y col. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003; 143: 605-608.
53. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr*. 2004; 43: 691-702.
54. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics*. 2008; 121: e506-e512.
55. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia – Who will spontaneously recover? *Semin Hematol*. 2013; 50(Supl.1): 571-574.
56. Kim CY, Lee EH, Yoon HS. High remission rate of chronic immune thrombocytopenia in children: result of 20-year follow-up. *Yonsei Med J*. 2016; 57: 127-131.

57. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG on behalf of the NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007; 138: 513-516.
58. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl.* 1998; 424: 7-14.
59. Provan D, Stasi R, Newland AC y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115: 168-186.
60. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21: 713-721.
61. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005; 147: 521-527.
62. Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M y col. Replacement of intravenous administration of anti-D by subcutaneous administration in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47(5 suppl): 721-722.
63. Sirachainan N, Anurathapan U, Chuansumrit A y col. Intramuscular anti-D in chronic immune thrombocytopenia children with severe thrombocytopenia. *Pediatr Int.* 2013; 55: e146-e148.
64. Shim YJ, Kim UH, Suh JK, Lee KS. Natural course of childhood chronic immune thrombocytopenia using the revised terminology and definitions of the international working group: a single center experience. *Blood Res.* 2014; 49: 187-191.
65. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 515-519.
66. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 660-664.
67. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009; 114: 4777-4783.
68. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52: 529-531.
69. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008; 83: 150-154.
70. Mathias SD, Gao SK, Miller KL y col. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes.* 2008; 8: 6-13.
71. Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27: 65-67.
72. Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol.* 2010; 89(Suppl.1): s11-s17.
73. Imbach P. 30 years of immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Immunotherapy.* 2012; 4: 651-654.
74. Kuwana M. What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia? *Semin Hematol.* 2016; 53(Suppl.1): S27-S30.
75. Heitink-Polle KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014; 124: 3295-3307.
76. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR y col. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49: 829-834.
77. Holt D, Brown J, Terrill K y col. Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics.* 2003; 111: 87-90.

78. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L y col. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(Suppl.5): 742-745.
79. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA*. 1982; 248: 2279-2283.
80. Green JB, Shackford SR, Sise MJ, Fridlund P. Late septic complications in adults following splenectomy for trauma: a prospective analysis in 144 patients. *J Trauma*. 1986; 26: 999-1004.
81. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 187-188.
82. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, Ford-Jones L, Ein SH. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 1064-1067.
83. El-Alfy MS, El-Tawil MM, Shahein N. 5- to 16-year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children. *Acta Haematol*. 2003; 110: 20-24.
84. Wang T, Maoqiang X, Ji L, Yang R. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single center study in China. *Acta Haematol*. 2006; 115: 39-45.
85. Schilling RF. Spherocytosis, splenectomy, strokes, and heat attacks. *Lancet*. 1997; 350: 1677-1678.
86. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1289-1295.
87. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2012 156: 37-49.
88. Palkar AV, Agrawal A, Verma S, Iftikhar A, Miller EJ, Talwar A. Post splenectomy related pulmonary hypertension. *World J Respirol*. 2015; 5: 69-77.
89. Kimmig LM, Palevsky HI. Review of the association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13:945-954.
90. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Fevers-tein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005; 146: 217-221.
91. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Henze G, Schulte Overberg U. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005; 90: 281-283.
92. Parodi E, Nobili B, Perrotta S y col. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol*. 2006; 84: 48-53.
93. Parodi E, Rivetti E, Amendola G y col. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*. 2008; 144: 552-558.
94. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA y col. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 259-262.
95. Cooper N, Bussel JB. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:94-100.
96. Patel VL, Mahevas M, Lee SY y col. Outcome 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119: 5989-5995.
97. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK y col. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58: 221-225.
98. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T y col. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 1649-1658.
99. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostin in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011; 90: 1341-1344.
100. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ y col. A randomized, double-blind study of romiplostin to de-

- termine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118: 28-36.
101. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR y col. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostin in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: 208-213.
 102. Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M y col. A retrospective evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98: 881-887.
 103. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F y col. Safety and efficacy of romiplostin in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; 102: 1342-1351.
 104. Bussel JB, Lee CS, Seery C y col. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014; 99: 1264-1271.
 105. Zhou H, Xu M, Qin P y col. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015; 125: 1541-1547.
 106. Ling Y, Cao X, Yu Z y col. Circulating dendritic cells subsets and CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high dose dexamethasone. *Eur J Haematol*. 2007; 79: 310-316.
 107. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G y col. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008; 112: 1147-1150.
 108. Li Z, Mou W, Lu G y col. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2011; 93: 91-98.
 109. Bao W, Bussel JB, Heck S y col. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010; 116: 4639-4645.
 110. Zhong H, Bao W, Li X y col. CD16⁺ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 120: 3326-3335.
 111. Cheng G, Saleh MN, Marcher C y col. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet*. 2010; 377: 393-402.
 112. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM y col. Efficacy of romiplostin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 395-403.
 113. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R y col. Romiplostin or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1889-1899.
 114. Wise RP, Bonhoeffer J, Beeler J y col. Thrombocytopenia: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007; 25: 5717-5724.
 115. Stowe J, Kafatos G, Andrews N, Miller E. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 182-183.
 116. Bibby AC, Farrell A, Cummins M, Erlewyn-Lajeunesse M. Is MMR immunization safe in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura? *Arch Dis Child*. 2008; 93: 354-355.